ENDOCRINE DRUGS

第一章　Hypothalamic & Pituitary Hormones

→ 下視丘 (Hypothalamus) 及腦下垂体 (Pituitary gland) 之神經及内分泌系統控制了代謝、生長及某些生殖。

§ Hypothalamic Regulatory Hormone

1. Growth Hormone - Releasing Hormone (GHRH)

又叫 Somatocrinin

■ **臨床藥理：**

→ $GHRH_{40}$ 及 $GHRH_{44}$ (40 amino acid) 能有效、快速提升正常人，或身体短小 (尤其是自發性生長激素缺乏者 idiopathic GH deficiency) 之 GH。

- 劑量 1～2 μg/kg　I.V. 幾分鐘内快速提升 GH，於 1 hr 達到最高濃度。

→ 由鼻内給藥 (intranasal) GHRH，亦會刺激 GH 之 release。

→ GHRH acute 給藥無副作用，只有短暫性 flushing 及 sting (螫) 在注射部位。

→ Somatostatin (即 GH-inhibiting Hormone) 非競爭性抑制由 GHRH 所分泌之 GH。

■ **用途： GHRH 之 Uses**

GHRH 用來診斷病人是否爲自發性 GH 缺乏者；及使用於小孩 GH 缺乏者。

- 診斷用 1～2 μg/kg　I.V.
- 治療用 3 μg/kg　S.C. $GHRH_{40}$

  使用infusion pump (1分鐘以上infusion)

2. Growth Hormone - Inhibiting Hormone

(Somatotropin Release - Inhibiting Hormone)

(Somatostatin)

→ 為 tetra-decapeptide，從下視丘及其他中樞神經系統分離所得到；現可從合成 Sequence 得到。

→ 可抑制 GH 之釋放。

→ 可降低循環中 insulin level。

(-) Glucagon 升糖素

(-) Somatostatin (+)

(-) nsulin (-)

* Somatostatin 也抑制 gastrin.

→ Prosomatostatin 為 28-amino-acid peptide，從腸及下視丘分離得到，係 Somatostatin 之 precursor。

→ Prosomatostatin 抑制 Insulin 分泌比 Somatostatin 強 10 倍 (in rats)。

→ 抑制 Glucagon 分泌比 Somatostatin 只強 2 倍。

→ 外給 Somatostatin，很快被消除，其在循環中 t½ 為 1～3 分，腎對其代謝及排泄扮演重要角色。

→ Somatostatin 可治肢端肥大症 (acromegaly)，因其可抑制 GH 釋放，但因其缺乏專一性及作用時間短，因此無臨床使用價值。

→ ∴有 octapeptide SMS 201-995 (octreotide)

此為 Somatostatin analogue 可使用於臨床：

50～100 μg S.C. 每 12 hr 給藥一次，可減輕肢端肥大症之症狀，Carcinoid Syndrome；Gastrinoma；Glucagonoma；Watery Diarrhea；Hypokalemia。

→ 口服 SMS 201-995 24 mg/day 對於肢端肥大症病人，
可減少 GH level。

→ $t\frac{1}{2}$ 爲 50 分 (Somatostatin 爲 1-3 分)。
∴一天注射 2 針，足夠量治療 Endocrine Tumors。

→ 副作用：腹部痙攣，胃腸氣脹 (flatulence)，腹瀉。

→ ∵ Somatostatin 可抑制 Glucagon (升糖素) 分泌
∴ 可減緩血糖上升可用於幼年型 DM
但不能用於成年型 (因 Somatostatin 也可抑制 Insulin)

Glucagon 升糖素
(−)↑　　　↓(+)
Somatostatin
(−)↑　　　↓(−)
Insulin

3. Thyrotropin - Releasing Hormone

(TRH) 又叫 (Protirelin)

→ tripeptide hormone

→ TRH 分泌後進入門靜脈系統 (Portal venous system)

刺激腦下垂体 —產生→ Thyrotropin

Thyrotropin 再刺激甲狀腺 —產生→ Thyroxine (T_4)

→ TRH 可用來診斷: Hyperthyroid 及 Hypothyroid

→ TRH 通常 I.V. $t_{1/2}$ 4～5 分

→ TRH (健康人) 注射後 20～30 分 (I.V.)，血中 thyrotropin 達到最高點。

→ 於 Hyperthyroidism ∵血中 T_4 高，

∴使 TRH 對 Thyrotropin 之反應較鈍 (blunt)

〔NOTE〕: 原發性 (甲狀腺)
繼發性 (腦下垂体)
三發性 (下視丘)

(1) 於 Primary Hypothyroidism

∴TRH 對 Thyrotropin level 開始增↑

使腦下垂体釋出大量 Thyrotropin (TSH)

(2) Secondary (Pituitary 腦下垂体) 甲狀腺過低症

當給 TRH，血中 Thyrotropin level 不上升

(3) Tertiary (Hypothalamic)

當給 TRH，血中 Thyrotropin (TSH) Level 上升一些。

下視丘
↓
腦下垂体(TSH)
↓
甲狀腺

4 . Corticotropin - Releasing Hormone (CRH)

→ 可刺激腦下垂体釋放 ACTH、β-endorphin

→ 爲 41-amino acid peptide

→ I.V. $t_{1/2}$ = 9 分

→ CRH 可用來診斷：(1) Cushing Disease
(2) Ectopic ACTH Secretion

(1) CRH 可增加 ACTH 及 Cortisol 分泌於 Cushing Disease。

(2) CRH 不影響 Ectopic ACTH Syndrome。

但肺癌例外 → ACTH ↑.

→ CRH 亦可用來區別：(1) Depression (由於 hypocortisolism)
(2) Cushing Disease

(1) CRH 可增加 Cushing 之 ACTH ↑，Cortisol ↑

(2) CRH 對 depression 之 ACTH、Cortisol 不變

→ CRH 溶於水中 (不能溶於 saline)，使用 1 μg/kg。

→ 副作用：flushing，呼吸困難

- Cushing 腦下垂体增生 Cortisol ↑，ACTH ↑

外給 Dexamethasone 2 ng

正常人 < 5 μg/100 ml 血中

Cushing > 10 μg/100 ml 血中

[Cushing Syndrome]

1. Elevated level of cortisol.
2. Caused include：

(1) Pituitary-based hypercortisolism.
(cushing disease)

(2) Adrenal neoplasm.

(3) Ectopic production of ACTH.

5 . Gonadotropin - Releasing Hormone

= GnRH

= Luteinizing Hormone - Releasing hormone (LHRH)

= Gonadorelin HCl

→ 從下視丘之弓狀核 arcuate nucleus 所分泌，促進 gonadotropins、FSH、LH 之釋放。

→ GnRH 是 Decapeptide

可以合成，I.V.、S.C.、I.M.、nasal spray

- I.V. $t_{1/2}$ = 7 - 24 分

→ 可刺激 FSH、LH 分泌

[NOTE]：

FSH：女性刺激卵巢濾泡形成。
男性刺激精子形成。

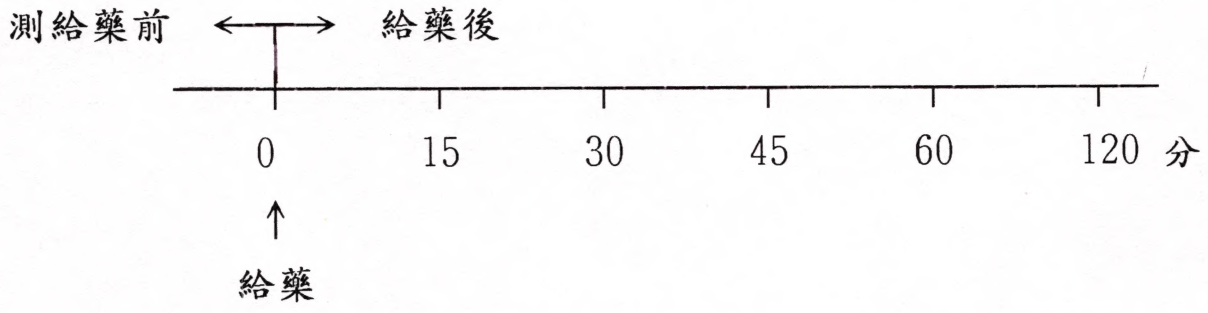
LH：女性刺激排卵及濾泡之黃体化。
男性睪丸素分泌。

→ 用來區別青春期遲慢，是由於

(1) 發育延慢 (contitutional delay)。

或 (2) hypogonadotropic hypogonadism。 二者所引起。

- 給 GnRH 100 μg I.V.



如：(1) LH 能達 peak 15.6 m I.U./ml 以上 (即爲正常)
且青春期快要來臨，否則

(2) 即爲腦下垂体 or 下視丘疾病所引起

■ **Uses：**

→ GnRH analogue： leuprolide 1 mg/day S.C.

可治療 prostate cancer

→ 可刺激腦下垂体功能

∴可用於：hypogonadotropic hypogonadism (男、女)

delayed puberty (青春期慢)

cryptorchidism (隱睪症)

→ GnRH analogue： nafarelin

buserelin

goserelin

會產生如下之副作用：

- 女人：藥物性卵巢切除 (卵巢機能退化)

  婦女多毛症 (hirsutism)

  子宮肌瘤 (uterine leiomyomata)

  月經障礙

- 男人：攝護腺肥大 (prostatic hypertrophy)

- 小孩：早熟 (precocious puberty)

→ 亦可用於避孕 (實驗中)

6. Prolactin - Releasing Hormone

7. Prolactin - Inhibiting Hormone

第二章 Anterior Pituitary Hormones （垂体前葉）

1 . Growth Hormone (Somatotropin, GH)

→ 191 amino acid peptide with
2 sulfhydryl bridges

→ 循環中內生性 GH $t_{1/2}$ = 20 ～ 25 分

→ Human GH I.M. peak level 2 - 4 hr.
可維持 36 小時

→ 給藥最初作用有 insulin - like effect：
即增加組織 uptake 葡萄糖及氨基酸，減少 lipolysis

→ 幾小時以後有末梢 insulin 拮抗作用：
即干擾 glucose uptake，增加 lipolysis
∴ GH 使 Insulin ↓，血糖上升
∴ GH 有 anti - insulin effect
(因糖類及 insulin 可提供成長所需之量)

→ GH 能刺激 Somatomedins ↑
Somatomedins 可促進 bone 生長

→ 從動物上取得之 GH 對人無效

→ 從人腦下垂体冷凍萃取得 (1985)

4 I.U. (Crescormon)

10 I.U. (Asellacrin)

→ 生合成：

Somatrem (1985)

Somatropin (1987)

- 使用量 0.1 mg/kg (0.2 I.U./kg) I.M.
  每週三次治療 dwarfism 侏儒症，預期６個月長高 2.5 cm，假如不能達此目標，則應 0.4 I.U./kg，再觀察６個月，如不能生效，應停藥。

→ Criteria 診斷 GH 缺乏症

(1) 每年生長低於 4 公分

(2) 對於此二種 GH

血中 GH 無 response

→ 毒性：1985 年報告３個病人死亡

→ 30％ patients 產生抗体

→ 有腦内瘤、甲狀腺機能過低症、DM 者，不能用 GH。

→ glucocorticoid 抑制 GH 分泌

→ Stimulator (促進) GH 分泌：

- insulin
- levodopa

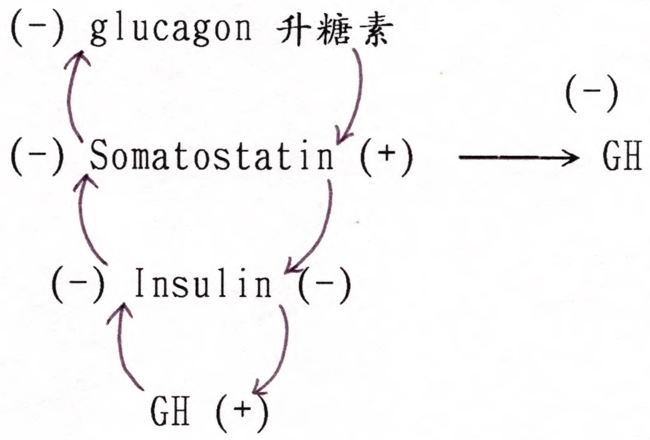
→ Inhibitor GH 分泌：

- Somatostatin
- Bromocriptine

→ ∴用 insulin 或 Levodopa 來評估腦下垂体分泌GH之能力是否正常？
(當使用insulin or Levodopa 時 plasma 中 GH 即上升)

→ Bromocriptine (Parlodel)

- 係 ergot alkaloid 衍生物，爲 DA agonist。
- 對於肢端肥大症者，能抑制 GH 分泌。
(即有 Pituitary tumor 引起之肢端肥大症，口服 15～60 mg/day)



2. Thyroid - Stimulating Hormone

(Thyrotropin, TSH)

→ 刺激 Thyroid ──→ 產生 T_4

→ 臨床用於因甲狀腺 carcinoma 之甲狀腺切除，
以 TSH 與 I^{131} 併用，促進甲狀腺對放射碘之 uptake

→ 治療用 Thyrotropin 從牛腦下垂体得之

→ I.M. or S.C. $t_{1/2}$ = 1 小時

→ Thyrotropin 刺激甲狀腺細胞
Adenylate cyclase 活性↑
增加 cyclic AMP，使碘 uptake↑
增加甲狀腺激素製造

→ 診斷用途：

(1) primary hypothyroidism
給 Thyrotropin 再給 I^{131}
腦下垂体釋出大量 Thyrotropin
及促進碘 uptake

(2) secondary hypothyroidism 無此現象

※ 此方法比用TRH刺激TSH分泌方法快，便宜，易解釋

→ 治療用途：
Thyrotropin 用於
轉移性甲狀腺瘤 (metastatic thyroid carcinoma)

- 診斷：5 unit/day for 3 days
- 治療：5～10 unit/day for 3-7 天與 I^{131} 併用

3. Adrenocorticotropin

(Corticotropin, ACTH)

① Human ACTH 是 39 個氨基酸之 single polypeptide chain

② ACTH 可增加 glucocorticoids

可增加 adrenal androgens

可增加 mineral corticoids

③ ACTH 能增加 cholesterol esterase ↑

使 Cholesterol $\xrightarrow{\text{ACTH}}$ Pregnenolone

④ ACTH 會產生腎上腺肥大 (Adrenal hypertrophy)

及腎上腺增生 (Adrenal hyperplasia)

■ 臨床藥理

→ 使用合成 human $ACTH_{1\text{-}24}$ 叫做Cosyntropin

- 劑量：0.25 mg I.M. or I.V.
- 血中 Cortisol response 在 30 or 60 分
  要增加超過 7 μg/L
  且其 peak level 要超過達到 18μg/L
  否則即為 adrenal gland 機能不足

→ 另外，給予 Cosyntropin stimulation

可以診斷 primary or secondary 腎上腺機能不足。

- Secondary adrenal insufficiency (腦下垂体)
  → 血中 aldosterone ↑
- Primary adrenal insufficiency (腎上腺)
  → 血中 aldosterone 不變

■ 治療用途

→ Corticotropin 可用來增加 glucocorticoid conc.

→ 對於抗炎或免疫抑制治療時，
選用 ACTH 或 glucocorticoid 應加以考慮。

■ Dosage

→ 0.25 mg Cosyntropin (合成) 相當於
25 單位之 Corticotropin

→ ACTH 10-20 單位，一天 4 次

4 . Follicle - Stimulating Hormone (FSH)

→ FSH 是 glycoprotein hormone 與 LH 調節性腺機能

  * FSH 對女性刺激卵巢濾泡之成長

        (follicular development)

      對男性刺激精子形成

        (spermatogenesis)

■ 臨床治療上

→ 從停經後婦女尿中分離出

具有 FSH-like，其強度僅 4%

→ 從動物來源之 FSH 對人有免疫拮抗

→ 從停經婦女尿中分離出 HMG (Human Menopausal gonadotropin)

(Gonadotropins, Menotropins & FSH, Urofollitropin)

* Urofollitropin 無 LH 作用

→ HMG 具有 FSH 及 LH 作用

可治療卵巢機能低下症 (女性)

可促使男性 spermatogenesis (男性)

■ Kinetics

每天給 HMG 7～12 天，

FSH 增加 2 倍，LH 升高 1½ 倍，

但 urofollitropin 不升高 LH。

■ Pharmacodynamics

- 對於 gonadotropin 缺少婦女，
  給予 HMG 治療可以促進卵泡生長及成熟 。
- 男性 hypogonadotropic hypogonadism，
  給予 HMG 治療，50% 可以變有生育力。

■ Dosage：I.M.

- 每 ampule Menotropin
  含有 75 I.U. FSH 及 75 I.U. LH
- 每安瓿 urofollitropin
  含有 75 I.U. FSH 及 less than 1 I.U. LH

女人:對於 hypothalamic hypogonadism
每天 1-2 安瓿, for 5-12 天
使卵泡成熟，即停用
改用 hCG (1萬單位) → 促使排卵

男人:先使用 4-5 千單位 hCG 每週三次
6個月,達到壯陽 masculinization,
再使用 menotropins 每週一安瓿,
配合 hCG 2 千單位每週二次,
4個月,在射精之前,產生足夠精子。

■ Toxicity & Contraindication

使用過量 hMG 會造成卵巢加大 20%,
有 0.5-4% patients hyperstimulation syndrome,
腹水 (ascites), 胸膜積水 (hydrothorax),
血容積減少 (hypovolemia),有時候會 shock。

5. Luteinizing Hormone (LH)

是 glycoprotein 與 FSH 相同

→ 對男性能刺激 testosterone production

→ 對女性能刺激卵泡成熟 → 排卵
且使黃體 corpus luteum 在月經之黃體期
產生 progesterone 及 androgens

→ 從人胎盤或孕婦尿中抽得
Human chorionic gonadotropin
(hCG ; A.P.L. ; Follutein)
可促進卵巢產生 progesterone
(使 corpus luteal cell → 產生黃體素)
(使 Leyding cell → testosterone)

→ Uses：
(1)對於 secondary hypogonadism
(即 hypothalamic hypogonadism)
hCG 與 Menotropin 每天 1-2 安瓿
15 天,再用 hCG 1 萬單位 → 促使排卵

(2)可用於隱睪症 cryptorchidism
hCG 500-4 千單位,每週 3 次
→至 6 週

→ 副作用：頭痛,憂鬱,水腫,早熟,男乳增大。

6 . Prolactin

→ 係 glycoprotein hormone
促進乳汁分泌 lactation

→ 目前尚無藥品治療 prolactin 缺乏者
Stimulator of prolactin secretion,
Antipsychotics, chlorpromazine,
Antianxiety, TRH, Estrogen,
Analgesics, Opiate,
Barbiturates, reserpine,
Tripelennamine (抗組織胺)

→ **Inhibitor :**
Bromocriptine (parlodel)
- 是 ergot 衍生物 DA agonist,
- 經由 dopamine mimetic action 作用於腦下垂體,
  產生降低腦下垂體泌乳素之分泌。
  (1)於弓狀核 arcuate nucleus 之
  漏斗狀粗隆神經 tuberoinfundibular neurous
  之 DA turnover↓, 而產生 hypothalamic DA 活性。
  (2)直接作用於腦下垂體 DA receptor,
  而抑制自發性泌乳素之 release。
- Bromocriptine
  對於正常人：能刺激 GH 之分泌
  對於肢端肥大症者 (acromegaly)：能抑制 GH 之分泌

【Clinical Pharmacology】

A. 治療 Hyperprolactinemia (由於腦下垂体瘤所引起)

B. 治療停經 Amenorrhea 時，常常
prolactin↑ (Galactorrhea 乳漏)
- 口服 5 mg/day 數週，
- 副作用：嘔吐、B.P.↓

C. ①使用於分娩 (parturition) 或流產 (abortion) 時
抑制 prolactin 分泌
②用來防止乳房充盈 (breast engorgement)
(不用喂乳時；斷乳)

D. Acromegaly
Bromocriptine 單獨或與腦下垂体外科手術或
放射療法合併使用於治療肢端肥大症

E. 治療 Parkinson's disease

F. Cocaine withdrawal symptoms
是由於 DA neurons 的過度抑制 receptor，
本品可減少 cocaine 之渴求 (craving)。

G. Prolactin↑時，會產生停經
Bromocriptine 抑制 prolactin
∴使用於治療不孕症 (infertility)
(由於 hyperprolactinemia 引起不孕症)

【Dosage】

- 使用於停經時，prolactin 高
  or 防止生理性 physiological lactation
  可用 2.5～10 mg/day 分次給予
- 用於肢端肥大症 20 mg/day

【毒性】

- 嘔吐，頭輕，B.P.↓，便秘.
- 每天超過 10 mg/day 會有
  cold - induced peripheral digital vasospasms
  (末梢手指血管痙攣)
- 孕婦忌用

第三章　Posterior Pituitary Hormones（垂体後葉）

→ 不受 hypothalamic releasing hormone 影響

→ 從下視丘合成後

→ 運送到腦下垂体後葉貯藏

→ 釋放到循環

1．Oxytocin

■ **kinetic：**　　$t_{1/2}$ = 5 分

可以I.V. 或 buccal 口腔，不可口服 (被胃分解)。

■ **Dynamics：**

→ 使子宮收縮 (改變 ion current)，當懷孕時其敏感度↑

→ 由 oxytocin 所產生之收縮，可以被

①β-adrenoceptor agonist

(NE：β_1 , Epi：β_1 - β_2 , Albuterol：β_2)

②magnesium sulfate

③吸入性麻醉劑　　　　等所拮抗

→ 弱抗利尿、加壓活性。

→ 臨床上用來 induce labor 誘發產程，

尤其用於輕微子癲前症 (mild pre-eclampsia)、

子宮無力症及流產。

→ 用於產後出血 (亦可用 Ergonovine 作用快，時間長)

■ **Dose：**

爲防止子宮收縮之過度

初 infusion rate 1 mμ/分，慢慢增加至 5-20 mμ/分；

10～40 單位加入 1 L 5% dextrose

infusion rate 0.25 單位/30 分

synthetic oxytocin (pitocin)

■ **毒性：**

有報告生母因高血壓而死亡，

子宮破裂 uterine rupture，胎兒死亡。

2．Vasopressin (ADH)

→ • 當 dehydration 時血漿 osmolarity ↑
  ∴ ADH 釋放
 • 當 hydration 時血漿滲透壓 ↓
  ∴ ADH ↓

→ • Stimulate ADH release：
  Ach, Nicotine, α-agonist,
  麻醉劑 morphine (尿output↓).
 • Inhibite ADH release：
  酒，atropine， α-antagonist,
  β-agonist, corticosteroids.

→ ADH 於集尿管上與特殊接受器結合，
 促進水再吸收 → 產生抗利尿作用，
 又使血管收縮 ∴又叫 vasopressin.

■ **吸收**

I.V. t½ = 10～20 分 很快被肝腎分解
∴要 I.M.、S.C..

■ **Pharmacodynamics**

→ vasopressin 有二種 receptors：

- V_1 receptor：發現於血管平滑肌細胞
  mediate vasoconstriction
- V_2 receptor：發現於renal tubule cell
  在集尿管增加水滲透度及水再吸收
  mediate antidiuresis

→ 腎以外 V_2 - like receptor 能促進
coagulation factor Ⅷ 及 Von Wille brand factor 之釋放。

→ 臨床上可用於
(1) Pituitary diabetes insipidus (尿崩症)
(2) 食道靜脈血管曲張出血 (esophageal variceal bleeding)

→ 但對於胃腸粘膜出血較差
且很不幸會產生冠血管收縮

■ Dosage

(1) Aqueous vasopressin

合成 I.V., I.M., S.C. 作用時間短

- I.M., S.C.　5～10 單位／3-6 hrs

  → 治療尿崩症

- I.V.　0.1～0.5 單位／分

  → 治胃腸道出血

(2) Vasopressin tannate in oil

I.M. 作用時間較長

2.5～5 單位／24～72 hrs

(3) Lysine vasopressin

nasal spray

(4) Desmopressin acetate：DDAVP

長效合成 analogue (很貴)

具有微小 V_1 活性 (血管收縮)

而抗利尿作用比 vasopressin 強 4 千倍

→ 使用於慢性尿崩症

10～40 μg/day (0.1-0.4 ml) 分 2-3 次使用

通常 10 μg 於睡前噴入鼻腔內；另 10 μg 於白天。

→ I.V., S.C.　0.5～1 ml 每 8-12 小時

(4 μg/ml 含有)

→ 亦可用於血友病 hemophilia A，拔牙、外科流血不止。

(能促進 coagulation Factor VIII

即 antihemophilic globulin)

■ 毒性：

頭痛、噁心、腹痙攣、過量會低鈉症。

第四章 Thyroid & Antithyroid Drugs

1 . Thyroid Physiology：

→ 正常甲狀腺分泌足量的甲狀腺激素

T_3 ： triiodothyronine 及

T_4 ： tetraiodothyronine (Thyroxine)

以維持正常生長、体溫、能量。

→ **iodide trapping** ：

即 iodide 進入甲狀腺，必須 cyclic AMP 始能帶入 cell 內。

會被下列 anion 抑制：SCN^-, BF_4^-, NO_3^-, ClO_4^-.

→ **iodide organification**

$$I^- \xrightarrow{\text{Peroxidase}} \text{iodine } I_2^0$$

I_2 與 Tyrosine 結合 → 形成 MIT 及 DIT

coupling DIT + DIT → T_4

MIT + DIT → T_3

→ **甲狀腺激素的生理作用**

(1) 促進細胞的耗氧 (2) 產熱作用

刺激 BMR (basal metabolic rate)

(3) T_4 爲生長所必需

(4) 如 BMR ↑，人有耗損之感，疲憊。

→ 甲狀腺激素的 Transport

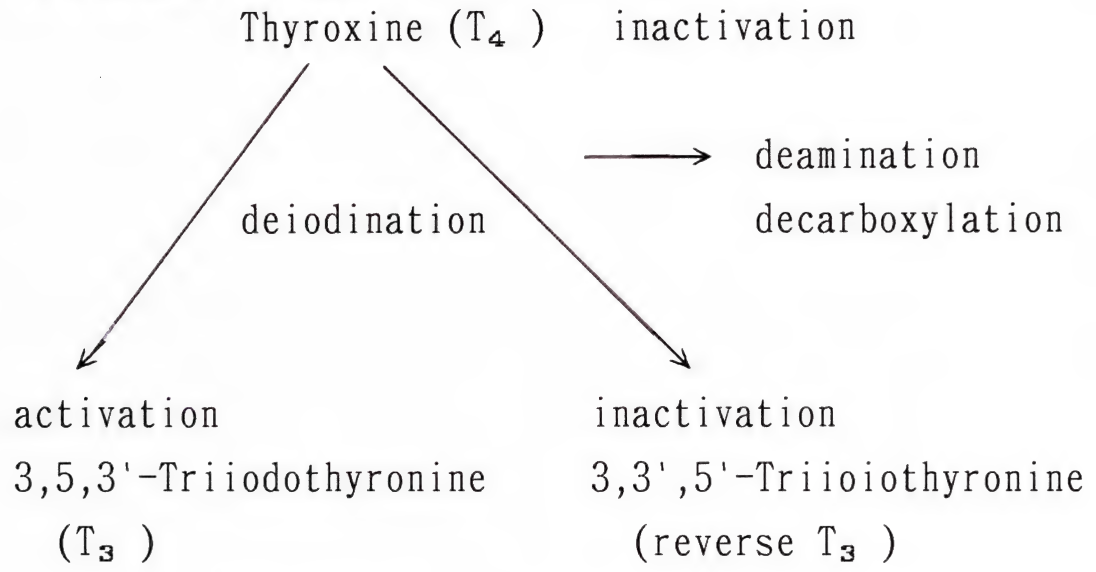
T_4 ，T_3 與蛋白結合 (可逆性)，爲

TGB thyroxine - binding globulin

大概 T_4 0.04% 爲 free form

T_3 0.4 % 爲 free form

→ 甲狀腺激素在周邊的 Metabolism



- $T_4 \xrightarrow{\text{deiodination}} T_3$
  (T_3 強度比T_4 大3-4倍)
- γT_3 無活性

→ Thyroid Function Tests

NAME	正常值	甲狀腺過低	過高
Total T_4 by RIA	5-11 μg/dL	Low	High
Total T_3 by RIA	95-190 ng/dL	Low	High
FT_4	6.5-12.5 dL	Low	High
FT_3	20-63	Low	High
TSH	0.4-4.8 μU/mL	High	Low
TRH		Rise	無反應

2 . Hypothyroidism

甲狀腺低能症是 Thyroid Hormone 不足

A.臨床特徵：

粘液水腫 myxedema。

皮膚：灰白、冷，掉髮，手、腳、面、肥滿 puffy。

C.V.S.：血管阻力↓，H.R.↓，PR↑，T wave 平坦。

呼吸：CO_2 retention。

CNS：昏睡 lethargy。

小孩：侏儒 dwarfism。

B.分類：

(1) **Primary**

(a) 自發性甲狀腺機能↓
idiopathic 甲狀腺機能↓

(b) Chronic autoimmune thyroiditis
(Hashimoto's thyroiditis)

(c) radiation damage caused by I^{131}

(d) subtotal thyroidectomy (摘除)

(e) thyroid dysgenesis 發育不良

(2) **Secondary (Pituitary)**

TSH 分泌不足，由於

(a) pituitary tumor

(b) Postpartum infarction (分娩後栓塞)

(3) **Tertiary**

TRH 分泌不足

Primary **甲狀腺機能過低之診斷：**

- FT_4 ↓ 、Serum TSH ↑
- 給 TRH ： Primary TSH ↑
  Second TSH 不上升
  Tertiary TSH 上升一些

C.治療

(1) Levothyroxine

0.0125～0.025 mg/day, for 2 weeks

t½ = 7 天

- Nature：levo isomer
- 合成：dextro isomer (thyroxine, dextrothyroxine)
  僅爲 l-form 之 4% 強度

(2) Liothyronine 比 Levothyroxine 強 3-4 倍

但其 t½ 短，24 hr。

(3) Thyroid desiccated (animal origin)

D.作用機轉

[Fig.37-5]

Thyroid Hormone 之作用機轉，如下３個 Site

(1) 在 cell membrane 上之 receptor protein

T_3 與 receptor 結合，增加 amino acid、glucose 進入 cell

T_3 另外亦進入 cell 以 diffusion 方式

(2) T_3 與 CBP 結合 (cytosol binding protein)

以維持 FT_3 之平衡

(3) FT_3 在 mitochondrial membrane 上 receptor 結合；

或在核染質 (nuclear chromation) 上 receptor 結合。

E.Thyroid Hormone 之 Kinetics

L-thyroxine 口服吸收 35-65%
(一般 65-85%)

T_3 則完全吸收

F.Thyroxine 之毒性

小孩出現：restlessness， insomnia，
加速骨生長。

成人出現：nervousness，heat intolerance，
會偶而心悸，体重loss。

[NOTE]：Thyroxine 之正常值 (Tab. 37-2)

T_4 ：5 ～ 11 μg/dl

T_3 ：95 ～ 190 ng/dl

３．治療 Hypothyroidism 之特殊問題

(1) Myxedema & Coronary Artery Disease：

粘液水腫常發於年老者，

常伴隨冠動脈疾病，有心絞痛，心肌梗塞。

(2) Myxedema coma

→ 發生於甲狀腺機能低症未治療末期

常伴隨虛弱、Stupor 昏迷、

Hyppothermia、Hypoventilation、

Hypoglycemia、Hyponatremia、

water - intoxication、shock、death。

→ 發生粘液水腫 coma 之病理，三要點

① CO_2 retention，缺氧，降低呼吸中樞之敏感度。

② 血鈉↓，造成体液，電解質之不平衡。

③ 顯著血鈉降低，体溫低 24℃ (75℉)。

→ 治療時趕快給人工呼吸器，

I.V.應避免給大量 water，

I.V. L-thyroxine 300～400 μg (初量)，

50 μg (每天維持劑量)。

(3) Hypothyroidism & Pregnancy

→ 甲狀腺機能過低症婦女，

常有不排卵 (anovulatory cycles), 因此有不孕 (infertile),

直到甲狀腺官能正常 (euthyroid state)，

因此有使用甲狀腺激素治療不孕症。

→ 懷孕時有甲狀腺機能↓，應每天維持給 thyroxine。

4. Hyperthyroidism

(1) Graves' disease 格雷夫氏病

【病理】： 因 Autoimmune disorder 產生

A. 由於缺乏 Suppressor T lymphocytes，及
helper T lymphocytes
∴ → stimulate B lymphocytes
→ 合成甲狀腺抗原之抗体

B. 此抗体 (thyroid - stimulating immunoglobulin，TSIg)
在甲狀腺細胞膜上直接 against (抗) TSH receptor
→ 因此刺激 thyroid cell

【診斷】： (表 37-2)

T_3 ，T_4 ，RT_3 U (Resin T_3 uptake)， FT_4
FT_4 I (free thyroxine index) 皆↑。

【治療】：

A. Antithyroid Drug Therapy

(a) 常用藥爲 **propylthiouracil**

100～150 mg 每6小時 for 4-8 週

50～150 mg 每天維持量

又 methimazole 比 PTU 強 10 倍, duration 亦較長。

- **Thionamides 之作用機轉：**

即阻止甲狀腺素之合成，由於

1. 抑制 thyroid peroxidase-catalyzed reaction，
   而 block iodine organification。
   (即阻斷 Iodide 之酵素氧化作用 peroxidase，
   使阻斷 iodotyrosin 之 coupling，不能形成 DIT)
2. 不能阻斷 iodide uptake 進入 cell 内。

- **副作用：**

輕微：rash

嚴重者：有粒性白血球缺乏 agranulocytosis
(咽痛 sore throat， fever) 應馬上停藥。

(b) Anion Inhibitors

pot. perchlorate $KClO_4$ ，SCN^-，

抑制 iodide 進入 gland。

∵ 必須克服大量 iodide

∴ 療效不能預期，且毒性大

fatal aplastic anemia 致死，不用於臨床。

(c) **Iodide：** 每天 6 mg

- 抑制 adenylate cyclase
  ∴抑制 iodine organification
  又抑制 hormone release
  ∴能減低甲狀腺之 size

- 臨床上用 iodide 治療會增加 iodine 之 store，
  會延長 PTU 治療之 Onset。
  ∴要 PTU 產生 onset 後再給予 iodide。

- 毒性：iodism、acneiform rash (粉刺)、
  唾腺腫大、粘膜破。

(d) **Iodinated Contrast Agent**

ipodate, iopanoic acid.

FDA 未許可，快速抑制 T_4 轉換成 T_3 。

(在肝、腎、腦下垂体、腦部)

0.5～1 g/天，T_3 可回復至正常值，本品毒性不大。

B. Thyroidectomy

先使用抗甲狀腺藥，使甲狀腺官能正常(6週)，
通常給 KI 飽和液，5滴每天2次，再手術。

C. Radioactive Iodine

21 歲以上可使用 I^{131} (無心臟病者才可使用)
每 g 甲狀腺重給 I^{131} 120 μCi/g
不能併用 KI
約 80% patients 會發生機能過低症，應停用，
以L-thyroxine 0.1～0.5 mg/天，口服，取代。

D. Adjuncts to Antithyroid Therapy：(輔助療法)

→ propranolol 10-40 mg 口服每 6 hrs
可控制心跳，高血壓，心房顫動(atrial fibrillation)。

→ 維他命

→ Barbiturate可加速T_4 分解，
可降低T_4 level，及鎮靜作用。

[NOTE]：
① Goiter：enlargement of the gland.
② Thyrotoxicosis = hyperthyroidism.
(oversupply of thyroid hormone)

(2) Toxic Uninodular Goiter & Toxic Multinodular Goiter :

→ • 老婦女之甲狀腺機能亢進症常爲中毒性單結狀甲狀腺腫，
FT_4 中等高或有時正常；但 T_3 by RIA 是顯著上升。

• 只係單毒性腺瘤(single toxic adenoma)，
用外科切除或於射碘療法。

→ 中毒性多結狀甲狀腺腫，爲large goiter，
外科切除後，用PTU。

(3) Subacute Thyroiditis 亞急性甲狀腺炎

因viral infection 而發生甲狀腺炎，
常使用支持療法，即
propranolol for tachycardia,
aspirin for control local pain & fever

(4) Special Problems：

A. Thyroid Storm 即

甲狀腺亢進之 symptom 突然加劇，有

Fever, flushing, sweating, B.P.↑,

tachycardia, atrial fibrillation, heat failure,

high pulse pressure, agitation, restlessness,

delirium, coma, 嘔吐, 腹瀉.

heart failure, shock → death

【治療】：

① Propranolol 1-2 mg I.V. 或 40-80 mg P.O. q6h.

- 氣喘 HF 不能用時，即用以下
  reserpine 1 mg I.M. or I.V. ，或
  guanethidine 1-2 mg/kg p.o.分次使用,可控制血壓。

② Sod. iodide 1 g I.V. 在 24 hr 內打完

飽和 KI 10 滴口服，或

Sod. ipodate 1g 每天，可抑制甲狀腺激素之分泌。

③ 阻止 T_4 轉換成 T_3 ，

- 服用 PTU 250 mg 每 6hr.
  常用量 100～150 mg 每 6hr
  每天維持量 50～150 mg
- 如不能口服，即以 methimazole I.V. 25 mg q.6hr.

④ Hydrocortisone 50 mg I.V. q.6hr.

以防 shock 及阻止 T_4 轉換成 T_3 .

B. Ophthalmopathy 眼病

嚴重性眼病雖然很少，但發生於外科切除或 I^{131} 治療。

用 prednisone 100 mg 口服。

C. Thyrotoxicosis During Pregnancy

→ 假如懷孕時有 thyrotoxicosis，應避免使用放射性碘，因 I^{131} 會通過胎盤傷害胎兒甲狀腺。

→ 可使用 PTU，劑量減低（會造成畸型）。

(5) Nontoxic Goiter

→ 甲狀腺增大，不是由於甲狀腺激素分泌過多，而是由於甲狀腺激素分泌不足，引起 TSH stimulation 所造成。

→ 其原因是缺碘
∴服用 150～300 μg iodide 每天

→ 在美國是由於：
Hashimoto's thyroiditis (FT_4 ↓， TSH↑)
(chronic autoimmune thyroiditis)
屬於Primary hypothyroidism
可以給 thyroxine 0.15～0.2 mg/day，以抑制 TSH.

[NOTE]：

① Goiter：enlargement of the gland
② Thyrotoxicosis：hyperthyroidism
(oversupply of thyroid hormone)

第五章 Adrenocorticosteroids & Adrenocortical Antagonist

※ **Adrenal medulla → Epi**

※ **Adrenal cortex** 分三層

(1) Zona glomerulosa 絲狀層 (上層) → Aldosterone

(2) Zona fasciculata 囊狀層 (中層) → Cortisol

(3) Zona reticularis 網狀層 (下層) → Androgen, Estrogen

- Cortisol 由於具有消炎及血糖↑
  ∴又叫 Glucocorticoids
  合成叫做 Corticosteroids

- Aldosterone 控制腎臟之水分，電解質
  ∴又叫 Mineralocorticoids 鹽類皮質固醇

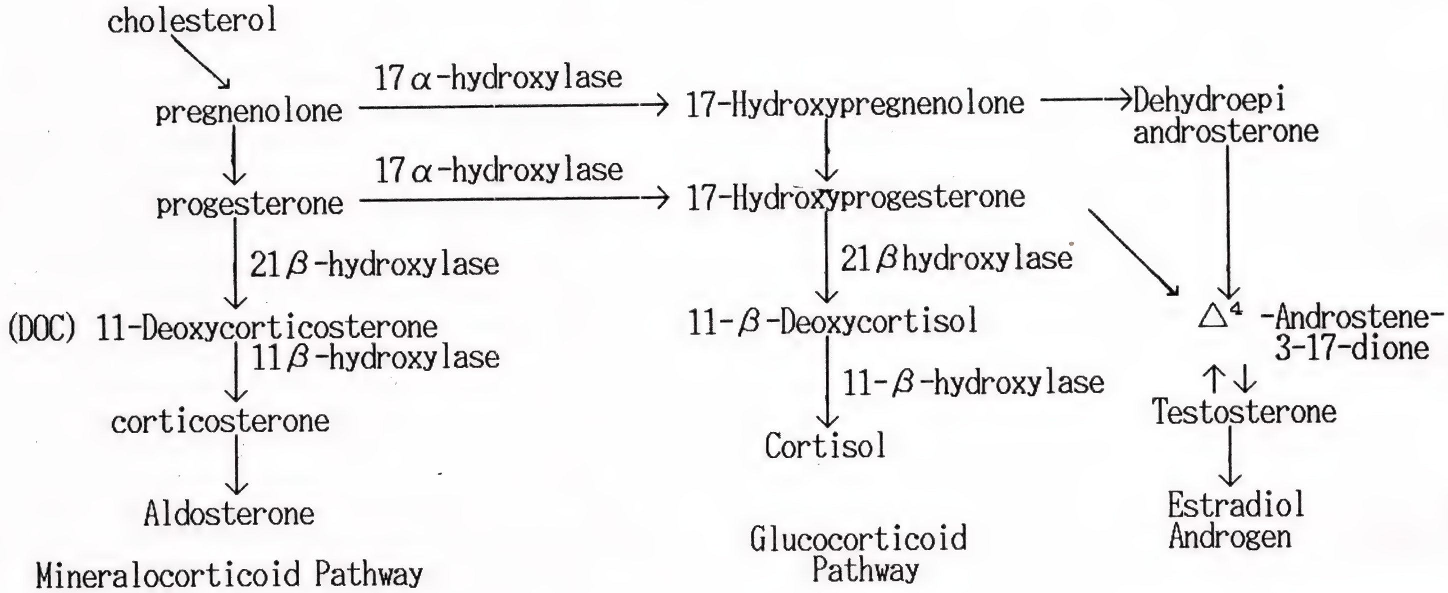
※ **Adrenocortical hormone biosynthesis**

Hench, Kendall, Reichstein 氏研究分離及合成，
而得到 Nobel Prize。

[Fig 38-1]

(1) Pregnenolone 是 Corticosterone 及
Aldosterone 之 Precursor.

(2) 17-hydroxypregnenolone 是 cortisol 之前驅物.


cholesterol
pregnenolone
17α-hydroxylase
17-Hydroxypregnenolone
Dehydroepi androsterone
progesterone
17α-hydroxylase
17-Hydroxyprogesterone
21β-hydroxylase
21β hydroxylase
(DOC) 11-Deoxycorticosterone
11-β-Deoxycortisol
△4 -Androstene-3-17-dione
11β-hydroxylase
11-β-hydroxylase
corticosterone
Cortisol
Testosterone
Aldosterone
Estradiol
Androgen
Mineralocorticoid Pathway
Glucocorticoid Pathway

Ⅰ. Glucocorticoids

■ Transport in Blood

→ cortisol 正常人血漿 8 μg／100 ml左右，
於清晨未醒之前即開始分泌，然後一直到夜晚，
以增強人体防禦機能及維持生存之功效。

→ cortisol 分泌於循環系統內，與
血漿蛋白結合（可逆性之結合）
corticosteroid - binding globulin (CBG)
又叫 transcortin

→ cortisol 與 globulin 之 affinity 高，
cortisol 與 serum albumin 之 affinity 很低。

→ CBG 爲 α_2 - globulin 於肝合成之。

→ 75% 與 CBG 結合
15% 與 Albumin 結合
10% 爲 unbound，具有生物活性

→ cortisol 於循環中之 t½ 60～90 分，
其 t½ 之增長是由於：
(1) 服用大量 cortisol
(2) stress
(3) hypothyroidism
(4) 肝病

■ Pharmacodynamics：

A. 機轉

Natural、合成或抗發炎 steroid 等與 specific intracellular receptor 結合再進到作用組織。

此大分子 complex 形成之後 → 進入 nucleus，

再與 chromosomal 成分相互作用 → 改變基因 gene，包括

∴ 改變 enzyme 之合成及活性
改變 membrane permeability
改變 transport processes 及構造

B. Physiologic effects：

① 血管及氣管平滑肌如無 cortisol 存在
對 catecholamine 之反應即減低；
如 cortisol 存在即可回復（治療休克）

② fat cell 對 catecholamines，ACTH，
GH 之 lipolytic response，如無 cortisol 存在，
反應即減弱。

以上機轉不明。

C. Metabolic effects：新陳代謝

① 增加 Gluconeogenesis ↑（葡萄糖新生）
∴造成肝醣堆積於肝臟，
血糖↑，另刺激 insulin 釋放
此血糖↑，會使糖尿病惡化或誘發 D.M.
叫做 Adrenal diabetes

② 增加 lipolysis
（因 cortisol 抑制葡萄糖經由 fat cell 之再吸取 uptake）
但因如上會造成 insulin ↑
insulin 爲 antilipolytic agent
∴會造成淨值即增加 fat deposition（堆積）
此現象尤其發生於禁食狀況。

D. Catabolic effects：分解代謝

→ cortisol 會造成骨鬆症 Osteoporosis

(∵拮抗 Vit D 作用)

→ 影響小孩生長 (給 GH 無法阻止)

E. Anti-Inflammatory & Immunosuppressive Effects

① Cortisol 抑制 phospholipase A_2 之活性

phospholipid

↓ Phospholipase A_2 inhibitor (cortisol)

Arachidonic acid

↙ ↘ cycloxygenease inhibitor (Aspirin)

leukotriene

② 服用 corticosteroid 會抑制白血球聚集在發炎地區

∴造成淋巴組織之衰退及萎縮，

減少monocytes，eosinophils，及 basophils↓

宿主之defense mechanism降低↓

F. 其他

→ 胃酸↑

→ Euphoria

→ convulsion 之 threshold ↓

→ 肌肉無力萎縮 (steroid myopathy)

■ **製劑：**

→ 現在都用合成，希望消炎↑，鈉滯留↓，水腫↓，合成者叫 Corticosteroid。

→ 可從動物牛之 cholic acid，或
植物之 steroid sapogenins，diosgenin。
(Liliaceae, Dioscoreaceae)

(1) 短效： Hydrocortisone, Prednisolone.

(2) 中效： Paramethasone.

(3) 長效： Betamethasone, Dexamethasone.

■ 臨床藥理：

1. Adrenocortical Insufficiency

(1) Chronic adrenocortical insufficiency 之

→ 特性有 hyperpigmentation, weakness, fatigue, weight loss, B.P.↓,當飢餓時不能維持血糖之濃度。

- 由 Adrenal 不足者叫做 Primary (Addison's disease).
- 由 hypothalamic - pituitary 不足者叫做 Secondary.

* Primary 或腎上腺切除者
每天給 30mg cortisol 可以改善

(2) Acute：

Cortisol phosphate 100 mg I.V. q.6h
直至病人安定 stable

2. Adrenocortical hyperfunction

(1) congenital adrenal hyperplasia (先天性增生)

如：21-hydroxylase 減少或缺少

$$\text{17-hydroxyprogesterone} \xrightarrow{\text{21-hydroxylase}} \text{11}\beta\text{-Deoxycortisol} \rightarrow \text{cortisol}$$

減少或缺少 21-hydroxylase 時 cortisol 即↓

∴ ACTH release ↑

則會造成腎上腺增生 adrenal hyperplasia

另亦會造成 17-hydroxyprogesterone ↑

則 Androgen↑ 發生男性化

→ 治療腎上腺先天性增生，

可給予 Cortisone 25～100 mg/天 I.M.

for 5～10 天，然後 4-6 mg/天。

(2) Cushing Syndrome：

由於二側腎上腺增生，造成 Pituitary adenoma，

又叫 Cushing Disease。

其特徵：大圓臉及肥胖体形。

治療：以外科切除 tumor，然後再給予大量

300 mg hydrocortisone I.V. 點滴。

(3) 治療 Shock：

cortisol 能恢復 C.O.，而 reverse hypotension .

(因能使存在於心，血管之 Adrenergic receptor 對 CA 之 Sti. 敏感度↑)

■ 副作用：

(1) 胃出血：

∵cortisol 抑制白血球聚集在發炎地區，
造成淋巴組織之衰退。

∴降低宿主之 defense mechanism
即干擾粘膜對酸、Pepsin 消化之 protect。

(2) 血糖 ↑

(3) Osteoporosis 骨鬆症 (非可逆性)

能分解骨之母体組織
Collagenous protein matrix
拮抗 Vit D 作用

(4) 拮抗 GH 之分泌，影響小孩生長。

(5) 產生 Cushing syndrome：

体重↑，moon face，血鈉↑，血鉀↓，肌肉無力。

II. Mineralocorticoids

1. Aldosterone：

→ 係腎上腺 Cortex 之絲狀層（上層）合成。

→ 對 Na^+ retention 影響最強。

→ 合成需要 ACTH，
但調節需要：如循環血量↓，血鈉↓，血鉀↑。

→ 促進 aldosterone 分泌。

→ 使遠端腎小管 Na^+ - K^+ exchange ↑，
∴使 Na^+ 再吸收，K^+ 排泄。

→ 另 angiotensin 係強力刺激 aldosterone 之 production.

→ aldosterone ↑會產生血鈉↑，血鉀↓，
metabolic alkalosis，血量↑，B.P.↑。

2. DOC：Desoxycorticosterone

是 aldosterone 之前驅物，每天分泌 200 μg/天，
在循環中 t½ 爲 70 分。

3. Fludrocortisone：

→ 可同時增強 glucocorticord，及 mineralocorticoid
但對於鹽類皮質固醇作用較顯著，
每週 2-7 次，每次 0.1 mg，可強力鈉保留作用，
使用於腎上腺機能不足。

III . Antagonist of Adrenocortical agent

1 . Mineralocorticoid Antagonist

Spironolactone : 又叫 Aldosterone antagonist
Antikaliuretic diuretics
Pot. Sparing

→ 如血鈉↓、血鉀↑、Angiotensin↑
則 aldosterone release
促進遠端腎小管 Na^+ - K^+ exchange
∴ Na^+ 再吸收，鉀排出

→ Spironolactone 與 aldosterone 在遠端腎小管 receptor 拮抗
∴ 增加 Na^+、Cl^- 排出，但 k^+、H^+、ammonium 保留。

→ 本品之 onset 慢

→ 可使用於 hyperaldosteronism (又叫 conn's syndrome)
(可能由腎上腺病 adenoma or 增殖 hyperplasia 所引起，
其症狀 B.P.↑、肌肉無力、血鈉↑、血鉀↓、alkalosis
、口渴)
• Dose： 50～100 mg/day

→ 本品可用於肝硬化之水腫 (利尿作用常與 Thiazide 併用)

→ 副作用：

血鉀↑、mental confusion、月經不正常、sedation、頭痛、gynecomastia 男乳房增殖、rash。

→ 本品另用於婦女多毛症 hirutism

50～200 mg/天，可減少面部毛髮之密度，長度及生長率。
(由於 androgen↑ 之多毛症)

Aldosterone

↙ ↘

腎對鈉之再吸收 → 血鈉↑ → Polydipsia → 口渴 → Hypervolemia 血溶積↑ → 心輸出↑ → B.P.↑

腎對鈉之再吸收 → H+排出 → 鹼中毒

增加腎對鉀之排出 → 低血鉀症 → 肌肉無力

2. Glucocorticoid Antagonist

(a) Mitotane

可減少 corticosteroids，
∴治療 adrenal tumor， 10 g/天，
但毒性大，tremor，(實驗中)。

(b) Amphenone B

比 mitotane 強，
∴造成 ACTH↑，腎上腺增殖，毒性大，影響肝、甲狀腺功能。

(c) Metyrapone：具有選擇性

抑制 11-hydroxylase，
∴ cortisol 及 corticosterone 合成↓

11-Deoxycorticosterone　　　　11-Deoxycortisol
↓⟵ 11β-hydroxylase ⟶↓ Metyrapone
corticosterone　　　　cortisol
↓
Aldosterone

服用 Metyrapone 後，測 11-deoxycortisol 或 ACTH 量，
用來測 Adrenal function

(d) Aminoglutethimide

係抑制 cholesterol 轉換成 pregnenolone

∴所有激素合成皆被減低，因此與 dexamethasone 併用以

減少乳癌患者之 estrogen，androgen 製造，每天 1g dose。

(e) Ketoconazole

係antifungal imidazole衍生物，

能抑制： 17-hydroxylase,

11β-hydroxylase.

∴ (1) 代償性引起 ACTH↑

(2) Progesterone ↑

Aldosterone ↑

(3) 抑制 plasma renin 活性

→ 可供治療 Cushing Disease

200～1200 mg/天 (研究中)

(f) Mifepristone (RU 486)

與 progesterone receptor 結合，

治療 Cushing Syndrome (研究中)。

第六章 The Gonadal Hormone & Inhibitors

Ⅰ. Estrogens 動情素

腦下垂体所分泌 FSH 刺激 estrogen 合成

1. **生理作用：**

① 刺激陰道、子宮.....發育

女性第二性徵

② 促進骨骼的發育

③ 使脂肪存積於皮下層，出現肥滿体型

④ feed back 抑制 GnRH

2. Clinical Uses：

① Primary hypogonadism：

由於卵巢切除或停經所引者

或由於 11-13 歲之 primary hypogonadism

可使用 estrogen 治療之

② 改善月經困難，卵巢機能不良，女孩發育不良

③ 改善更年期障礙 Menopause

女性 45 歲以後由於 estrogen↓

∴月經不規則、盜汗、冷感、焦慮、心悸，

可用 estrogen 治療之。

④ 預防停經以後的骨鬆症。

⑤ ∵estrogen 能抑制 GnRH (GnRH 促進排卵)

∴可作口服避孕藥 (estrogen)

3. Adverse Effect

① 使用 Estrogen 治療，會造成停經後出血
postmenopausal bleeding
(Estrogen 增加 plasminogen↑
減少血小板附者性↓)

② 胸部壓痛 breast tenderness

③ Hyperpigmentation

④ migraine headache

⑤ 罹患乳癌發生率↑

⑥ 長期使用，致血栓症
(Estrogen 增加凝血II，VII，IX，X)

4. **製劑**

Ethinyl estradiol 0.005～0.02 mg/天

Antiestrogen：tamoxifen
治療 breast cancer

II . Progesterone 黄体素

→ 腦下垂体所分泌 LH → 黄体素合成
主要由黄体 Corpus luteum 所分泌

→ 黄体素是下列之前驅物
estrogen, androgen, adrenocortical steroids.

→ 正常血中 0.03 μg/dl

1. 生理作用

① 受精卵著床
② 減少子宮緊張力
③ 阻止新的卵泡成熟，抑制排卵
④ 促進乳腺發育
⑤ 促進 lipoprotein lipase ，活性↑
⑥ 競爭 aldosterone ∴ Na^+ 再吸收↓
⑦ 体溫↑ (0.6℃)

2. Clinical uses：

① 避孕：造成無排卵，無月經(停經)
② 治療婦女不易懷孕
③ 經痛
④ 慢性子宮出血
⑤ 習慣性流產

3. 副作用

① 升高血壓
② 減少血中 HDL
③ 膽結石
④ 多毛

4. 製劑

Medroxyprogesterone USP I.M.
狄波 Depo provera UPJOHN

Ⅲ．其他卵巢激素

※ Relaxin

正常卵巢尚分泌 testosterone 等

→ 從卵巢抽取之 Polypeptide

→ 臨床治療痛經 (dysmenorrhea)

→ 使用於早產 (Premature labor)

滯產 (Prolonged labor)

Ⅳ．Oral Contraceptives

1. estrogen 及 **progestin** 併用，可抑制排卵，並改變子宮頸黏液子宮內膜、活動力及輸卵管分泌，所有這些變化，皆降低受孕可能性。

2. 製劑

Loestin：
- Ethinyl estradiol 0.02 mg 動情素
- Norethindrone 1 mg 黃體素

按時服用，懷孕率 0.5～1 %

失敗者乃由於 p't 服用 phenytoin，抗生素。

3. 副作用

① 輕：噁心、頭痛。

② 中：体重↑，Acne，多毛。

③ 嚴：血栓栓塞 (thrombin ↓，antithrombin Ⅲ↓)

心肌梗塞、癌。

Ⅴ. Inhibitor & antagonist

1. Tamoxifen

競爭抑制 estradiol

治療 breast cancer

2. Clomiphene

competitive inhibitor of endogenous estrogen

3. Mifepristone (RU486)

與progesterone receptor 結合，

∴抑制 progesterone 活性，

可用使於停止懷孕

400-600 mg/天 for 4 天 (85%成功)

4. Danazol

→ 具有弱黃体素、雄性素活性，

→ 能抑制 LH，FSH

治療子宮內膜組織異位所造成之不孕症 (endometriosis)。

Ⅵ. Ovulation - Inducing Agents

排卵促進劑 Fertility Agent

- **Clomiphene**

拮抗 estrogen-binding receptor，而使迴饋抑制效果消失。

∴使 GnRH release → FSH↑,LH↑ → 排卵↑

(estrogen 迴饋抑制 GnRH)

口服每日 50 mg ，月經第 5 日開始，服用7 天，即有排卵

副作用：ovarian enlargement

Ⅶ. Androgens 雄性素

由 Testes 間質細胞所分泌 95%，
由 Adrenal 分泌 5%

1. 生理作用：

① 男性特徵，精子製造
② 拮抗 estrogen
③ 促進蛋白同化作用 (protein anabolism)
→ 骨骼發育

2. Clinical Uses：

① androgen 分泌不足者
testosterone 200 mg I.M. 每 1-2 週一次
② 隱睪症 cryptorchidism
③ Aging & impotence
④ 小孩之 short stature 身材
⑤ Osteoporosis 骨鬆症
⑥ 使用於女人
a. Breast cancer (∵抑制 estrogen 之致癌)
b. Femal hypopituitarism
(∵estrogen 會抑制 Pituitary，
利用 androgen 拮抗 estrogen 。
∴androgen 能結抗 estrogen 而抑制腦下垂体。)

3. Protein anabolic action of androgens

蛋白同化性類固醇

→ 能增加骨骼肌之氨基酸 incorporation into (併入)
蛋白質及 RNA Polymerase activity，
∴發展出，使用於手術後幫助傷口癒合及体力恢復，
使病人健康，製造肌肉，新陳代謝。

→ 此物之化學構造類似 testosterone
促進蛋白質合成 (在肌肉、骨、皮膚)
服用後能增加肌力

→ 副作用
睪丸縮小，精虫↓，女性男性化，月經失調，長毛。

→ Stanozolol (Winstrol)
Ethylestrenol (Maxibolin)
奧運強生服用

Ⅷ. Antiandrogens

$$\begin{array}{ccc} \text{pregnenolone} & \xrightarrow{17\alpha\text{-hydroxylase}} & \text{androgens} \\ \downarrow & & \\ \text{progesterone} & \xrightarrow{17\alpha\text{-hydroxylase}} & \text{androgens} \end{array}$$

能抑制 17-hydroxylation 者均可

1. Cyproterone

2 mg/天，治療婦女 hirsutism

2. Spironolactone

能減低 17α-hydroxylase 活性

50～200 mg/天　治療婦女多毛症

3. Ketoconazole

為 glucocorticoid 及 androgen 合成之抑制劑 (於 adrenal)

∵ 抑制 glucocorticoid ∴ 代償性增加 ACTH↑，治療 Cushing disease 。

∵ 抑制 androgen ∴ 治療婦人多毛症，治男人 carcinoma 。

4. Flutamide

使用於攝護腺癌 (Prostatic carcinoma)

IX . Chemical Contraception in Man

Gossypol : cotton seed

20 mg/天 for 2 個月

60 mg 1 星期

第七章 **Pancreatic Hormone & Antidiabetic Drugs**

※胰島蘭氏小島 **Islet of Langerhans：** 有

α **cell：** 分泌 Glucagon 升糖素

→ 促進肝糖分解 (glycogenolysis)

→ 升高血糖防止 hypoglycemia，

(其分泌速率依血糖濃度而定，

即當血糖↓ → 升糖素 glucagon↑。)

亦分泌 Proglucagon

β **cell：** 分泌 insulin，c-peptide，proinsulin.

δ **cell：** 分泌 Somatostatin.

F **(pp) cell：** 分泌 pancreatic polypeptide.

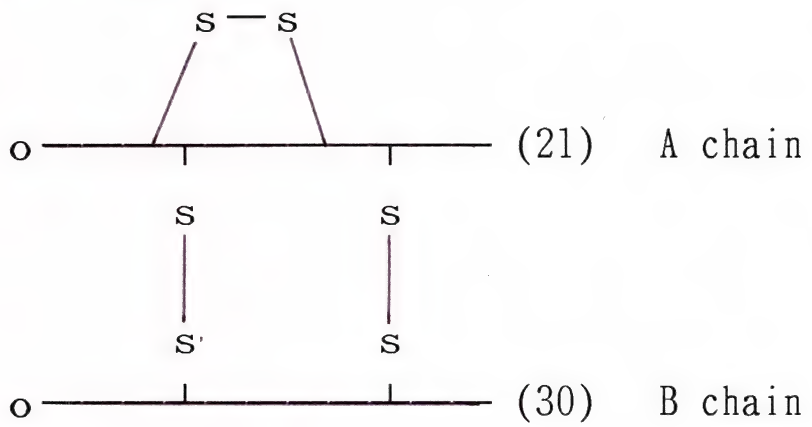
Ⅰ. Insulin

1. 化學：

有51 amino acid

分由二個 polypeptide chain 並由 disulfide 連接

Mol. w't = 5,808



2. Degradation：

(1) A chain 及 B chain 由 disulfide 連接

(2) 受 glutathione insulin transhydrogenase (insulinase) 所分解

→ 60% 由肝，40% 由腎代謝

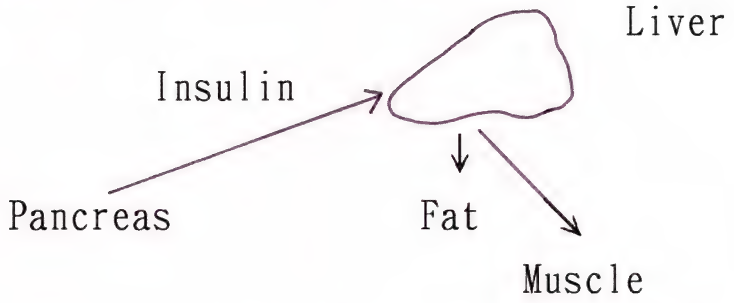
(3) S.C. insulin

→ 60% 由腎，40% 由肝代謝

(4) t½ = 3-5 分

3. 藥理作用

① Action of Insulin on Liver



→ Insulin 抑制 glycogenolysis (糖質分解)

∴ 促進 glucose 以 glycogen 貯存於肝臟

→ Insulin 減少 Gluconeogenesis (葡萄糖新生)

由 noncarbohydrate substance conversion into ⟶ glucose

此即稱爲" 葡萄糖新生 "

∵ Insulin 減少循環中 gluconeogenic substrate (glycerol)

∴ glycerol↓ ⟶ glucose↓

② On Muscle

Insulin 增加蛋白質合成

→ 另由於 muscle activity 消耗 glycogen stores

∴ 促進 glycogen synthesis

同時增加 glucose 進入 muscle cell

③ On Adipose Tissue：

insulin 爲 potent antilipolytic agent

即減少脂肪組織之脂解作用，

∴ 減少循環 FFA，促進 TG 貯存於脂肪細胞 。

4. 製劑：

① **Short-acting** Onset Duration

Regular insulin 15 分 S.C. 5-7 hr. S.C.

② **Intermediate-acting**

Lente insulin 吸收快，作用長

③ **NPH insulin**

Neutral Protamine Hagedorn

Onset: 3-4 hr. Duration: 36 hr.

④ **Human insulin**

由人体 proinsulin 基因合成

Humulin (Lilly)

5. 副作用

① **Hypoglycemia**：

CNS: mental confusion, bizarre behavior, coma.

Autonomic hyperactivity: tachycardia, palpitation, sweating, tremor.

Parasympathetic: nausea, hunger.

趕快給 glucose

20-50 ml 50% glucose I.V. 點滴 2-3 分内打完

② **Immunopathology of Insulin Therapy**

a. Insulin Allergy

發生 urticaria， 由於 anti-insulin IgE antibody 使 mast cell 釋於出 histamine 。

b. Immune Insulin Resistance

insulin 治療病人血中有

IgG-anti-insulin antibody 中和 insulin 作用

③ **Lipodystrophy at injection sites (脂肪萎縮)**

insulin lipoma 發生於注射部位

II . Diabetes Mellitus

→ 1950 1.2 million USA
1975 5 million
1977 全世界 2 億人
1983 十大死因第八位
1985 十大死因第七位
1921 由 Banting & Best 使用 insulin 治療 DM

→ DM is a disorder of
carbohydrate、protein & lipid metabolism.

■ { Type I Juvenile 幼年 → 用 insulin IDDM
Type II Maturity 成年 → 用口服 NIDDM

① Epinephrine 會引起 hepatic glycogenolysis
∴ 產生 transient hyperglycemia
② 使用過量 Steroid → DM
叫做 Steroid diabetes
③ 甲狀腺中毒 (Thyrotoxicosis)
會增加血中 glucose level ↑
④ Stress
增加 insulin 之需要

1. DM 由於 Carbohydrate metabolism ↓
Protein lipid metabolism ↑
→ 如 glucose 從 body store 中流出，因其 metabolism ↓，不能有效利用，積聚於血中，即成血糖 ↑
→ 又由於血糖↑，通過絲球体 glomeruli，濾出大量之葡萄糖，因超過近端腎小管之再吸收能力，即無法再吸收 glucose
∴ glucose 出現在尿 (glucosuria)

2.

$$\text{組織內之 glucose} \xrightarrow{\text{Aldose reductase}} \text{sorbitol} \xrightarrow[\text{(減低代謝)}]{\text{NAD-sorbitol 2-Dehydrogenase}} \text{Fructose}$$

∵ 其 metabolism ↓
∴ Sorbitol 留在 cell 內，引起白內障 (Cataract)
→ retinopathy 視網膜病
又 Sorbitol 聚集於末梢神經 → 神經麻木。

3. 當 Protein metabolism ↑，Nitrogen 排泄↑
lipid， FA 之代謝 ↑， 其代謝物叫做 ketone body
(如 acetoacetic acid， β-hydroxybutyric acid，acetone ...)
∴ ketoacidosis → coma → death

總之 DM，由於大量 glucose 帶著水、Nitrogenous substance、ketone body → 由 glomerular 排出。
∴ 電解質排出，失水、餓、渴。

Ⅲ. Oral Hypoglycemic Agents

1.Sulfonylureas (第一代藥)

1955年始使用於 NIDDM

【機轉】：

① 直接刺激蘭氏小島 Pancreatic β cell 分泌 insulin，增加血中 insulin level ↑

② 減低血中 glucagon level ↓
長期服用，能減少 glucose 從 liver outflow 出來。

③ 增強 insulin 與 receptor binding

④ 對於嚴重及幼年型無效。

【藥物】：

(1) Tolbutamide 500 mg 分次給予 (飯前，睡前)
duration 6-10 hr. (Orinase)

(2) Chlorpropamide (Diabinese)
$t_{1/2}$ = 32 hr.
每天 250 mg 早晨一次給

(3) Tolazamide：$t_{1/2}$ = 7 hr. (Tolinase)

(4) Acetohexamide (Dymelor)
duration 10-16 hr.

【副作用】：肌肉無力,ataxia, confusion, skin rash, blood dyscrasias, jaundice.

【相互作用】：a. 不能與 thiazide 配合 → 加重 DM.
b. 減低酒精耐量.
c. 增加本品作用者 β-blocker, Aspirin.

2.Second - Generation Sulfonylurea

1984年 FDA 承認二種第二代藥

<1> Glyburide (Diabeata)

常用量開始每 2.5 mg /天

<2> Glipizide (Glucotrol)

常用量 5 mg/天

3.Biguanides (Phenformin)

【機轉】：

① 直接刺激末梢組織 glycolysis，

∴增加 glucose 從血中去除

② 減少肝中 gluconeogenesis

③ 減慢 glucose 從 GI 吸收

④ 減少血中 glucagon level

⑤ 增加 insulin binding to insulin receptor

∵本品引起組織缺氧，使體內之葡萄糖在缺氧下，進行糖分解代謝。

∴使 Pyruvic acid, citric acid 及 lactic acid 均↑

→ lactic acidosis (死亡率 50%)

Ⅳ. Glucagon 升糖素

從 Pancreat α cell 所分泌

為 29 amino acid，M.W. = 3485.

1. 藥理作用：

① **Metabolic Effects：**

→ 增加 cyclic AMP，使貯存之 glycogen 加速代謝，
及增加 gluconeogenesis
∴血糖上升
(Glucagon 對骨骼肌 glycogen 不影響，
因骨骼肌上無glycogen receptor)。

→ Glucagon 使正常 β cell 分泌 insulin
以及使
〈1〉 Pheochromocytoma 親絡細胞瘤 → 分泌 Catecholamine
〈2〉 Medullary carcinoma cell → 分泌 Calcitonin

② **Cardiac Effects：**

對加強心臟之 inotropic 及 chronotropic effect
但臨床上不能用於 HF

③ **Effect on Smooth Muscle：**

∵大量 glucagon 使小腸平滑肌 relax
∴使用於 X-ray 以觀察腸內臟

2. Clinical Uses：

① **Severe hypoglycemia**

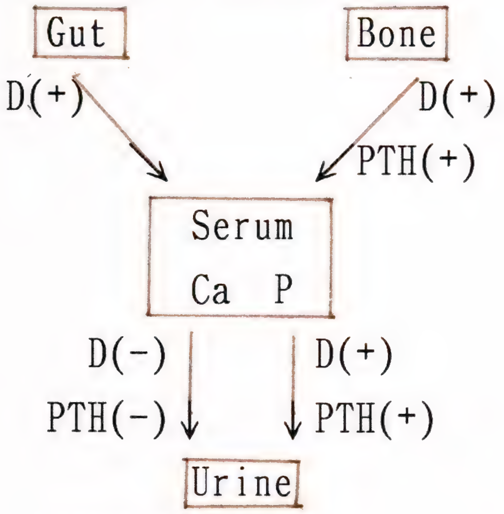
主要用於 insulin dependent patient 發生嚴重性低血糖時，
使用於急救 (∵glucagon 能使血糖上升)

② **Endocrine diagnosis**

1 mg glucagon I.V.
正常人在 10 分內，Pancreatic C-peptide 達到標準濃度
如IDDM p't 則無 c-peptide 反應。

第八章　Agents that Affect Bone Mineral Homeostasis

Ⅰ. Basic Pharmacology



D：1,25-dihydroxyvitamine D_3

PTH：Parathyroid Hormone

【Principal】　：

1．**骨礦物質平衡之主要荷爾蒙調節劑：**

<1>. **PTH：**84 氨基酸，刺激 1,25$(OH)_2$ D 形成

<2>. **Vit D：**

	PTH	Vit D
1.小腸	增加鈣、磷吸收	增加鈣、磷吸收
2.腎	減少鈣排泄 增加磷排泄	減少鈣、磷排泄
3.骨	於高劑量增加鈣磷吸收 於低劑量增加骨骼形成	增加鈣磷吸收
4.血中淨值	鈣↑，磷↓	鈣↑，磷↑

- **Vit D**

Vit D_2 (Ergocalciferol)　＊經肝 hydroxylate 才有效.

Vit D_3 (Cholecalciferol)　＊經肝 hydroxylate 才有效.

臨床上常用：25$(OH)D_3$　：Calcifediol

1,25$(OH)_2$ D_3　：Calcitriol

2. Secondary Hormonal Regulators of Bone Mineral Homeostasis

(1) Calcitonin 抑鈣激素

→ 本品由甲狀腺 Parafolicular cell 分泌，
臨床所用者爲鮭魚 Salmon calcitonin

→ 本品作用於胃、腎，使血中鈣、磷均↓

(2) Glucocorticoids

cortisol 拮抗 Vit D 作用（拮抗 Vit D 刺激小腸鈣之 transport，由於抑制骨 collagen 之合成）→ 造成骨鬆症。

(3) Estrogens：

本品可預防停經後骨鬆症

本品可增加血中 1,25$(OH)_2$ D 濃度↑

3. Nonhormonal Agents Affecting Bone Mineral Homeostasis

(1) Diphosphonates：代表性藥 Etidronate

抑制 1,25$(OH)_2$ D 之 production

抑制小腸內鈣之 transport

(2) Mithramycin

治療血鈣過高症，Paget's disease

(變形性骨炎 Osteitis deformans)

(3) Thiazides

減少血鈣過高所引起之結石症

(∵本品能減少尿中草酸排泄，但能增加尿中鎂，Zinc level，此二者能抑制草酸鈣之形成。)

(4) Fluoride

防齲牙 dental caries 水中含 0.5～1 ppm

急性中毒：心血管 collapse，呼吸衰竭

慢性爆露於氟空氣中，會

Crippling Fluorosis 〔骨贅（椎骨）長骨加粗〕殘廢

II . Clinical Pharmacology

1. Abnormal Serum Calcium & Phosphate Levels

(1) Hypercalcemia : (與thiazide 引起者不同)

主由於hyperparathyroidism，骨癌；及次由於 hypervitaminosis D，類肉瘤 Sarcoidosis，thyrotoxicosis....等引起。

① Saline diuresis (rehydration)
furosemide (diuresis)

② Calcitonin-Salmon (Calcimar)
100 IU/ml for Inj.

③ Mithramycin： 以上藥物無效時，採用之
25～50 μg/kg I.V.

④ Phosphate 以上無效時，使用之
緩慢給藥

⑤ Glucocorticoids
對於急性血鈣過高，藥效不明，但對於慢性骨癌，可使用之。

(2) Hypocalcemia：特徵 (tetany 痙、paresthesia 感覺倒錯、laryngospasm、muscle cramp、convulsion。)

主要原因係由副甲狀過低症，Vit D缺乏，腎衰竭，

吸收不良 (malabsorption) ——— 成人

① calcium gluconate 0.45 mEq/ml. I.V.

② Vit D

$1,25(OH)_2 D_3$ (calcitriol) 每天 0.25-1 μg

(3) Hyperphosphatemia：腎衰竭之併發症，亦可由 hypoparathyroidism 發現之，及 Vit D intoxication，骨癌

治療用 dialysis，glucose 及 insulin infusion

並要限制食物中含磷，及使用 $Al(OH)_3$ gel，補充鈣。

(4) Hypophosphatemia

由下列因素所發生：副甲狀過高↑，Vit D缺乏，

腎大量排出磷 (Fanconi's Syndrome)。

過量使用 $Al(OH)_3$ gel。

臨床上少見，肌無力，軟骨病，

治療給予 phosphate (Fleet phospho-Soda：含 815 mg phosphate, 760 mg Sod./5 ml)

2. Specific Disorders Involving The Bone Mineral Regulating Hormones

(1) Primary Hyperparathyroidism；外科手術

(2) Hypoparathyroidism

血鈣↓，血磷↑

給予 Vit D 二萬五～十萬單位每週 3 次、口服

或給 calcitriol

(3) Nutritional Rickets 佝僂病

食物中缺 Vit D 或減少陽光

每天給 400 單位 Vit D

(4) Chronic Renal Failure

→ 不能製造 $1,25(OH)_2$ D，$24,25(OH)_2$ D

→ 保留 phosphate

使用 calcitriol〔$1,25(OH)_2$ D_3〕

(5) Intestinal Osteodystrophy 骨發育不全

由於胃、肝疾病所造成，爲鬆骨症，及

軟骨病 (osteomalacia)，鈣、Vit D 吸收不良。

使用 calcitriol，calcifediol。

(6) Osteoporosis 即不正常缺骨，易骨折，易發生於停經婦女及

老年人，長期服用 cortisol，Alc. abuse...

婦女用 estrogen，男人給 Vit D

(7) Vit D - resistant Rickets (佝僂)

由於renal phosphate 再吸收不正常引起

(8) Vit D - dependent Rickets

① Type I 由於缺乏 1,25$(OH)_2$ D production，
治療用 Vit D 4 千單位每天，
或 Calcitriol 0.25-0.5 μg 每天

② Type II 對於 1,25$(OH)_2$ D 之作用無反應，
血中之 1,25$(OH)_2$ D 高

(9) Nephrotic Syndrome

- Vit D 是 Prohormone，
  於肝 hydroxylation → 25 hydroxyvit D
  25 (OH)D ①
  再於腎轉換成 1,25dihydroxyvit D
  1,25(OH)$)_2$ D 及 ②
  24,25-dihydroxyVit D
  24,25(OH)$)_2$ D ②
- 25(OH)D Calcifediol
  } 臨床使用
  1,25(OH)$)_2$ D Calcitriol
- α-globulin 與 25(OH)D, 24,25(OH)$)_2$ 結合力強
  與 Vit D (cholecalciferol), 1,25$(OH)_2$ D 結合力弱
- Nephrotic syndrome
  喪失 Vit D - binding protein 之能力
  ∴ 25(OH)D level ↓

(10) Idiopathic (特發性) Hypercalciuria

① 腸過度吸收鈣，使血鈣↑
致 PTH ↓，∴ Secondary 增加尿中鈣。

② Renal calcium leaker 漏出

③ 病人 primary 減低 phosphate 再吸收
使 $1,25(OH))_2$ D production ↑，增加腸鈣吸收；
使血鈣↑，降低 PTH↓
∴ Secondary 增加 urine calcium

※ 治療可使用 thiazide，因它之副作用爲 hypokalemia，hyperglycemia 及 hypercalcemia。

3. Other Disorders of Bone Mineral Homeostasis

■ **Paget's disease**

係變形骨炎：

長骨發現腫脹變形，長度不等，而發生步態異常；

顱骨擴大，帽子愈緊；臉痛，頭痛；

high-output cardiac failure

① 可使用 calcitonin 50～100 MRC 單位 s.c.

British Medical Research Council

② Sod. etidronate 5 mg/kg， 每天 P.O.